

Diferansiye tiroid kanserlerinin ¹³¹I ile tedavisinde yeni yaklaşımlar

Oktay Sarı, Mustafa Serdengeçti

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Diferansiye tiroid kanserlerinde tiroidektominin ardından ¹³¹I tedavisi yıllardır uygulanan bir tedavi yöntemidir. Ancak tedavinin uygulanmasında ve hastalığın takibinde son dönemlerde bazı değişiklikler olmuştur. **Ana bulgular:** Stunning etkisini engellemek amacıyla düşük dozlarla tarama yapılması ya da tarama yapmadan doğrudan ¹³¹I tedavisinin verilmesi, kesinlik kazanmış bir konudur. Hastaları hipotiroidinin zararlı etkilerinden korumak amacıyla rhTSH kullanımı rutine girmek üzeredir. Serum tiroglobulin değerleri yüksek, ancak ¹³¹I tutulumu göstermeyen olgularda ¹³¹I dışı nükleer tıp görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. **Sonuç:** Yeni oluşan algoritmalarla diferansiye tiroid kanserlerinde ¹³¹I tedavisinin etkinliği artmakta ve hasta hipotiroidinin zararlı etkilerinden korunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diferansiye tiroid kanserleri, ¹³¹I tedavisi, rekombinant human TSH

New approaches to ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer

Objective: ¹³¹I therapy following thyroidectomy in differentiated thyroid cancers is a treatment modality being performed for years. However, some changes have occurred recently in the treatment and follow-up. **Main findings:** Scanning with low dose ¹³¹I or treating directly without scanning is a definite approach to prevent stunning effect. Using rhTSH to prevent hypothyroidism will be done routinely in a near future. In cases with high serum thyroglobulin values, but without ¹³¹I accumulation, non-iodine nuclear medicine imaging procedures are being used. **Conclusion:** The effect of ¹³¹I therapy is increasing with new algorithms and patients are being protected against hypothyroidism.

Key words: Differentiated thyroid cancers, ¹³¹I therapy, recombinant human TSH

Genel Tıp Derg 2002;12(2):75-80

Tiroid kanserleri tüm yeni kanser olgularının % 1.4'ünü oluşturmaktadır. Kanser ölümlerinin de % 0.2'sinden tiroid kanseri sorumludur. En yaygın form olan diferansiye tiroid kanserlerinde (DTK) yaşam süresinin uzunluğundan dolayı tiroid kanser prevalansı yüksektir. Yıllık insidans erkeklerde 100,000 kişide 1.2-2.6, kadınlarda 2.0-3.8; yıllık mortalite ise erkeklerde 100,000 kişide 0.2-1.2, kadınlarda 0.4-2.8 olarak bildirilmiştir (1). DTK'nin tedavisinde günümüzde benimsenmiş tedavi yöntemi cerrahi eksizyon, bunun ardından rezidü tiroid ya da tümör dokusunun radyoyot ile ablasyonu ve tiroid stimulan hormonun (TSH) uzun süreli supresyonudur.

DTK'nin tedavisinde yaklaşık 30 yıldır ¹³¹I büyük bir başarıyla kullanılmaktadır. Tedavinin başarısı radyoyodun tiroid bezine afinitesinden kaynaklanmaktadır. ¹³¹I'den yayılan beta parçacıkları yaklaşık 1 mm'lik bir çapta etrafa yayılır. Ayrıca ¹³¹I'in yaydığı gama ışını, detektörler tarafından algılanabildiği için, görüntülemeyi mümkün kılar. Yarılanma ömrü sekiz gün olduğundan uzunca bir süre bezde ve kanser dokusunda etkinlik gösterir. İnce barsağın üst kesimlerinde tamamen absorbe olan ¹³¹I'in solüsyon ve kapsül formları mevcuttur. Havaya radyoaktivite yayılımı daha az olacağı için günümüzde kapsül formu daha yaygın kullanılmaktadır.

Cerrahi

National Comprehensive Cancer Network, 1999 yılında bir panel düzenlemiş ve uzmanlar tarafından tiroid kanserinde tanı ve tedavi yaklaşımları

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Oktay Sarı, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı 42080, Meram, Konya. E-posta: osari@selcuk.edu.tr.

tartışılmıştır. 1999 yılında yayınlanan kılavuza göre (2) 1.0 cm'nin üzerindeki tümörlerde hastanın yaşı ne olursa olsun total tiroidektomi yapılması gerektiği belirtilmiştir. Ancak ekstratiroideal yayılım göstermeyen düşük riskli papiller kanserlerde total tiroidektominin gerekli olup olmadığı konusunda panelistler arasında görüş birliği sağlanamamıştır. Yaygın invaziv foliküler ya da Hürthle hücreli kanserlerde ve minimal invaziv fakat büyük (>4 cm) foliküler tümörlerde de total tiroidektomi önerilmiştir. Küçük (<4 cm) minimal invaziv foliküler tümörlerde ise lobektomi ve istmusektomi bir alternatif olarak sunulmuştur.

Total tiroidektominin yaşam süresini artırıp rekürrens oranını azalttığına dair yaygın kanı vardır (3,4). Bez tamamen çıkarıldığında serum tiroglobülin (Tg) ölçümünün spesifikliği artacağı için Tg uzun dönem takipte kullanılabilir (5). ¹³¹I'nin rekürren hastalık takibinde kullanılabilmesi de total tiroidektominin bir avantajıdır.

Radyoiyot tedavisi

Tiroidektomiden 4-6 hafta geçtikten sonra iyot tarama yapmak uygundur. TSH düzeyi 30 µU/ml'yi geçmiş ise hastaya ¹³¹I verilerek 24-48 saat sonra tüm vücut taraması yapılır. Fonksiyone doku ve metastazlar tarafından radyoiyot tutulumunu artırmak amacıyla son bir hafta hasta diyetinde iyot içeren besinler azaltılır. Hastaya son altı hafta içinde radyografik kontrast madde verilmemiş olmalıdır. İyot taramada tiroid bezinde ya da nodal veya uzak metastazlarda aktivite tutulumu saptanırsa, radyoiyot tedavisi verilir verilmeyeceği ya da hangi dozda verileceği tartışılır.

Rezidüel dokuyu ablate etme sebepleri şunlardır:

1. Tiroid kanseri çok odaklı olabilir ve tiroid bezi rezidüsünde malignite bulunabilir.
2. Diferansiye tipten anaplastik forma dönüşüm olabilir.
3. Okült tümör bulunabilir.
4. Tüm doku yok edilirse, serum Tg takipte kullanılabilir.

¹³¹I tedavisi için hasta seçimi

Cerrahiden sonra fazla miktarda doku bırakılmışsa bu hastaların TSH düzeyleri büyük ihtimalle

yükseltilemeyecektir. Dolayısıyla verilen ¹³¹I, rezidü dokuda tamamen tutulacak, olası metastazlar saptanamayacaktır. Bu hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi yapmak en akılcı yaklaşımdır. Ancak ikinci bir operasyon gerçekleştirilemiyorsa tek alternatif ¹³¹I tedavisidir. 30 mCi ¹³¹I dozu fonksiyonel dokunun etkilerini azaltabilir (6,7). Daha yüksek dozların kullanımı fonksiyonel tiroid dokusunda fazla miktarda ¹³¹I-tiroksin oluşumuna yol açar. ¹³¹I-tiroksin kana karışır ve kemik iliğini yüksek oranda radyasyona maruz bırakır.

Cerrahiden sonra kalan doku az miktarda ise ve patoloj tarafından kanserin sınırları net olarak tanımlanmışsa ¹³¹I tedavisinden kaçınılabilir. Ancak saptanamayan kanser depozitlerini yok etmek için ¹³¹I verilmesini savunanlar azımsanmayacak sayıda. Sonraki takiplerde Tg ölçümlerini kullanmak için bakiye dokuyu çıkarmanın gerekli olduğu da savunulmaktadır.

Total tiroidektomi yapılmamış hastalarda iyot taramada tiroid yatağında veya bölgesel lenf nodlarında metastaz saptanmışsa veya uzak metastaz varsa ¹³¹I tedavisi kaçınılmazdır.

Tedavi dozuna nasıl karar verilir?

Rezidü dokuyu ablate etmek için gerekli ¹³¹I dozu uptake yöntemiyle hesaplanabilir. Önerilen radyasyon dozu tiroid remnantları için 30,000 rad, nodal metastazlar için 8,500 raddır. Dozimetri hesaplayabilmek için dokunun hacminin doğru bir şekilde ölçülmesi ve uptake'in hesaplanması gerekir. Zaman alıcı ve maliyeti artırıcı olduğu için bu yöntemin kullanımı azalmıştır.

Günümüzde genellikle ampirik doz ayarlaması kullanılmaktadır. Rezidü doku için 100 mCi, servikal nodal metastazlar için ve pulmoner metastazlar için 150 mCi, kemik metastazları için de 200 mCi kullanılmaktadır.

¹³¹I'nin atılımı böbrekler yoluyla olacağı için renal yetmezliği olan ve dializ tedavisi alan hastalarda doz azaltılmalıdır. Kaptein ve ark (8) devamlı ambulator periton dializi tedavisi alan hastalarda radyoiyot klirensinin 5 kat azaldığını, tüm vücut ve kemik iliğinin maruz kalacağı radyasyon dozunu azaltmak için dozun 5 kat azaltılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Stunning etkisi

Bazı araştırmacılara göre tanısal ¹³¹I dozu rezidü tiroid dokusunda ve fonksiyone metastazlarda "stunning" etkisi oluşturur. Yani tanısal ¹³¹I dozu, bakiye doku ve fonksiyone metastazlarda tedavi dozunun tutulumunu azaltır. Park ve ark (9) 3-10 mCi arasında değişen dozlarda tanısal ¹³¹I kullandıklarında, doz arttıkça stunning etkisinin de arttığını, ¹²³I ile tarama yapıldığında ise bu etkinin ortaya çıkmadđını bildirmişlerdir. Cholewinski ve ark (10) 122 hastada 5 mCi ¹³¹I ile tarama yapmışlar, aynı gün tedavi dozunu verip 72. saatte görüntü almışlardır. Hastaların hiçbirinde stunning etkisi gözlenmemiştir. Tarama ve tedavi arasındaki srenin uzamasının stunning oluşma ihtimalini artırdığı yorumunda bulunmuşlardır. Ayrıca 72. saatten önce alınan görüntülerde, iyodun yumuşak doku klirensi tamamlanamadđından zemin aktivitesinin de fazla olacağını belirtmişlerdir.

Stunning etkisini tamamen ortadan kaldırmak için De Klerk ve ark (11) farklı bir yol izlemişlerdir. 93 DTK'lı hastaya tanısal görüntüleme yapmadan 100-200 mCi sabit dozlarda ¹³¹I vermiş ve bir yıl sonra tüm hastaları kontrol sintigrafisi ve Tg düzeyleri ile takip etmişlerdir. 82 hastada (% 88) başarılı ablasyon sağlamışlardır. Yazarlar tanısal sintigrafi yapmadan yüksek doz ¹³¹I tedavisi ile başarılı ablasyon sağlanacağını, üstelik maliyet ve hipotiroidi zararının azalacağını ifade etmişlerdir.

Serum tiroglobülin düzeyi

Tg normal ya da neoplastik tiroid folikül hücrelerince üretilen bir glikoproteindir. Total tiroidektomili hastalarda ölçülebilir düzeyde Tg olması persistan ya da rekürren hastalığın göstergesidir. Total tiroidektomi yapılmamış hastalarda serum Tg lmlerinin çok fazla değeri yoktur.

Serum Tg ölçümlerinde radyoimmnassay (RIA) ve immnoradyometrik assay (IRMA) yöntemleri kullanılmaktadır. Serum Tg ölçümlerinde en önemli sınırlayıcı faktör anti-Tg antikorları ile etkileşimdir. RIA'da bu etkileşim % 15-25 iken, IRMA'da % 1 kadardır (12,13). IRMA metodunda Tg-antikor etkileşimi sonucu Tg değeri az ya da sıfır gözükür (14). RIA metodunda ise Tg antikorları Tg değerlerini artırır. Antikor ile etkileşimi göstermek için recovery test yapılır. Bilinen miktarda Tg, serum

rneğine eklenir. Recovery'nin % 70-80'in altında çıkması etkileşim olmadđını gösterir.

Normal ya da neoplastik dokudan Tg salınımı TSH'ya bağımlıdır. Buna bağlı olarak tiroid hormonu ile tedavi edilen hastalardan lenf nodu metastazlılarda % 30, akciğer metastazlılarda % 7'sinde serum Tg suprese kalmaktadır (14,15). Bunun aksine TSH stimülasyonu altında testin sensitivitesi oldukça yüksektir.

Recombinant human TSH (rhTSH)

¹³¹I tarama ve tedavisinden önce tiroid hormonunun bırakılmasının başlıca üç sakıncası vardır:

1. Hasta hipotiroidik hale gelir ve yaşam kalitesi ve üretkenliği azalır.
2. TSH'nın uzun süre yüksek kalması sonucu kanser dokusu stimüle edilmiş olur.
3. Pitüiter hastalığı olanlarda, yaygın fonksiyone tiroid kanseri metastazı olanlarda ve yaşlı bireylerde TSH'yı yükseltmek mümkün olmayabilir.

Hormon bırakılmasına alternatif bir yöntem olarak rhTSH kullanılabilir. rhTSH, in hamster overi kullanılarak memeli hücre kültür teknolojisi ile üretilir. Heterodimerik bir glikoproteindir. 92 aminoasitlik alfa ve 118 aminoasitlik beta alt birimleri vardır. Aminoasit dizilişi insan TSH'sı ile aynıdır.

0.9 mg rhTSH 24 saat ara ile iki doz halinde intramüsküler olarak enjekte edilir. İkinci dozdan 24 saat geçtikten sonra ¹³¹I verilir. Üç doz uygulamasını tercih edenler de vardır. Haugen ve ark (16) iki ve üç doz rejimlerini, tiroid hormonu bırakılması ile karşılaştırdıklarında anlamlı fark saptamamışlardır. rhTSH ile Tg lmlerinin de hastalığın takibinde değeri artmaktadır. 2 ng/ml sınır değer olarak alındığında tiroid hormonu bıraktırılan hastalarda tiroid yatağındaki hastalığı gösterme açısından Tg lmnn sensitivitesi % 56, tiroid hormonu + rhTSH alanlarda % 52 bulunmuştur. Metastatik hastalığı gösterme açısından ise her iki yöntemle de sensitivite % 100'dr. Aynı sınır değerinde Tg ve tüm vücut taramanın tiroid yatağındaki hastalığı göstermedeki sensitivitesi % 93, metastatik hastalığı göstermedeki sensitivitesi % 100'dr.

rhTSH kullanım endikasyonlarını şu şekilde sıralayabiliriz (17):

1. Rekürrens riski olan hastalarda tüm vücut tarama ve stimüle edilmiş Tg değerlerinin izlenmesi,
2. a. Tiroksin süpresyonu esnasında serum Tg değerleri tespit edilemeyen ve
b. Tümörü ¹³¹I konsantrasyonunu etmeyen hastalarda, tüm vücut tarama yapmaksızın stimüle edilmiş Tg değerlerini saptamak,
3. a. Fonksiyone metastazlar nedeniyle sürekli TSH süpresyonu olan,
b. Hipopitüitarizmli,
c. Hipotiroidizmin kontrendike olduğu hastalarda tedavi için ¹³¹I uptake'ini stimüle etmek amacıyla.

Takip

Total tiroidektominin ardından 4-6 hafta geçtikten sonra TSH düzeyi 30 µU/ml'nin üzerinde ise ¹³¹I taraması yapılmalı ve aynı zamanda Tg değerine bakılmalıdır. Elde bazal bir değer olması açısından Tg ölçümü önemlidir. Stunning etkisinden dolayı tedavi öncesinde tarama yapılmamasını önerenler de vardır.

İlk tedavi tamamlandıktan sonra yılda bir sefer tüm vücut taraması (hormon bırakıldıktan sonra ya da rhTSH ile) yapılmalıdır. TSH stimülasyonu altında Tg düzeyinin düşük (<2 ng/ml) ve ¹³¹I taramanın negatif olması fonksiyone tiroid dokusu veya metastaz olmadığını göstergesidir. Tg yüksek olduğu halde tüm vücut taraması hatalı negatif sonuç verebilir (18). Bu durumda ultrason, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans ya da ¹³¹I dışı nükleer tıp yöntemleri gibi görüntüleme yöntemleri ile tiroid dokusu veya metastazları araştırılır ya da doğrudan ablasyon tedavisi verilir. İki kere negatif sonuç alınana kadar yılda bir kez taramalara devam edilir.

Daha sonra fizik muayene ve Tg düzeyleri ile hasta yılda bir kez takip edilir. Bu dönemde Tg ölçümleri hasta tiroksin kullanırken yapılabilirse de, TSH stimülasyonu altında iken ölçüm yapmak en doğru yöntemdir (16).

Rekürrens saptanırsa ve tümör lokalize edilebilirse cerrahi ilk seçenektir. Tümör cerrahi için uygun

değilse ve ¹³¹I konsantrasyonunu ediyorsa, tek başına ya da radyoterapi ile birlikte ¹³¹I tedavisi uygundur.

Tg yüksekliğine rağmen ¹³¹I tarama negatif ise diğer görüntüleme yöntemleri ile odak araştırılır ya da doğrudan ¹³¹I tedavisi verilir. Diğer görüntüleme yöntemleri ile de odak saptanamazsa ¹³¹I tedavisi denenebilir.

Kemik metastazları eğer izole ise ya da semptomatikse veya ağırlık binen ekstremitelerde ise cerrahi ilk seçenek olmalıdır. Ancak cerrahi yapılamıyorsa ¹³¹I tedavisi ile birlikte ya da tek başına radyoterapi denenmelidir. Rezekte edilemeyen merkezi sinir sistemi tümörlerinde gama knife tedavisi önerilmektedir. Yaygın tümörlerde eğer ¹³¹I tutulumu varsa ¹³¹I tedavisi en önemli seçenektir. Tümör cerrahiye ve radyoterapiye uygun değil ve ¹³¹I tutmuyorsa sistemik kemoterapi denenmelidir.

Çocuk hastaların tedavisi

DTK'nin çocuklarda nadir ortaya çıkması, hastalığın seyirindeki prognostik faktörler üzerinde yapılan çalışmaların az olmasına neden olmuştur. Uzun dönem takiplerde lokal rekürrenslerin ve uzak metastazların sıklığına rağmen yaşam süresinin uzun olduğu dikkati çekmiştir (19,20). Birçok merkez DTK'li çocuklarda total tiroidektomi, radyoyot tedavisi ve TSH baskılayıcı tedaviyi uygulamasına rağmen, bazıları total tiroidektomiye ve ¹³¹I tedavisini tartışmaktadır.

Polonya'daki bir merkezde 1972-1995 yılları arasında tedavi edilen DTK'li 109 hastanın kayıtları gözden geçirildiğinde (21), multivariate analiz sonuçlarına göre başlangıç yaşı, cinsiyet, histopatoloji ve lenf nodu metastazının rekürrens riski üzerine etkisinin olmadığı bulunmuştur. Daha az yaygın cerrahi prosedür uygulandığında rekürrens riski 10 kat, ¹³¹I tedavisi uygulanmadığında ise 5 kat artmıştır.

Alternatif görüntüleme metodları

Bazı az diferansiyel tiroid karsinomlarında (örneğin, insular tiroid karsinomu, Hürthle hücreli karsinom) ¹³¹I tutulumu relatif olarak azdır (22). Dediferansiyasyon sonucu tümörde ¹³¹I tutulumu azalır veya hiç saptanmaz. Fonksiyone olmayan DTK'ler fonksiyone metastazlar gibi yüksek hücresel metabolik aktiviteye sahiptirler ve Tg sentez ve

salgılamaya özelliklerini korurlar. Bu nedenle yüksek serum Tg değerleri hastalığın varlığını gösterir. Yüksek serum Tg değerlerine sahip, ancak ¹³¹I tutulumu saptanmayan hastalarda metastazları göstermek için kullanılan radyolojik yöntemlerin birtakım dezavantajları vardır. Yüksek rezolüsyonlu boyun ultrasonu tiroid yatağındaki rekürrensi ve servikal lenf nodlarındaki metastazları göstermede sensitiftir, ancak mediastinal lenf nodlarındaki başarısı son derece düşüktür (23). BT ve MR mediasteni değerlendirmede kullanılmaktadır, fakat % 50-60'ı aşmayan sensitiviteye sahiptir (24). BT ve MR'ın bir diğer kısıtlayıcı yönü de normal büyüklükteki metastatik lenf nodlarındaki başarısızlığı ve tedavi sonrasında canlı tümör dokusunu fibrotik dokudan ayırt edememesidir. Bu sebeplerden dolayı canlı tümör hücresi tarafından tutulma mekanizmasına dayalı nükleer tıp yöntemleri kullanıma girmiştir. Günümüzde bu amaçla kullanılan radyofarmasötikler ²⁰¹Tl, ^{99m}Tc-metoksi-izobütıl-izonitril (^{99m}Tc-MIBI) ve ¹⁸F-florodeoksiglukoz (FDG)'dur (25,26).

²⁰¹Tl'in avantajları enjeksiyondan hemen sonra görüntüleme imkanının olması, tiroksin bırakılmasına ve diyet gerekliliğinin olmaması ve hastanın radyasyona maruziyetinin düşük olmasıdır. ^{99m}Tc'un enerji spektrumunun gama kameralara uygun ve ayrıca tümör/zemin oranının yüksek, yarı ömrünün kısa, radyasyonun az ve görüntü kalitesinin iyi olmasından dolayı ^{99m}Tc-MIBI de iyi bir alternatiftir. FDG ise kötü diferansiyasyon gösteren tiroid kanserlerinde tutulduğu için tercih edilen bir PET ajanıdır.

Sonuç

DTK'de, total tiroidektominin ardından ¹³¹I tarama yapılması ve rezidü doku ya da metastazların saptanması durumunda ¹³¹I tedavisinin verilmesi en uygun ve genel kabul görmüş bir tedavi yöntemidir. Takipte, TSH stimülasyonu altında iken tarama yapılması ve serum Tg değerlerinin ölçülmesi sensitiviteyi artırır. Hastayı hipotiroidinin zararlı etkilerinden korumak için geliştirilmiş olan rhTSH gelecek için ümit vermektedir. ¹³¹I tutmayan metastazlarda ¹³¹I dışı radyofarmasötiklerin kullanımı rutin uygulamalar arasında yer almaya başlamıştır.

Kaynaklar

1. Pacini F, Schlumberger M. Thyroid tumors. Paris: Editions Nucléon; 1999. p.47-8,137.
2. Mazzaferri L. NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. Oncology 1999;13:391-442.
3. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA. Unilateral total lobectomy: Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? Surgery 1998;124:958-66.
4. Aras T, Kıratlı PÖ, Sarı O, Güler N. Diferansiyel tiroid karsinomlu hastalarda I-131 tedavisinin etkinliği. Genel Tıp Derg 2001;11:77-80.
5. Böhm J, Kosma VM, Eskelinen M, Hollmen S, Niskanen M, Tulla H, et al. Non-suppressed thyrotropin and elevated thyroglobulin are independent predictors of recurrence in differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 1999; 141:460-7.
6. Johansen K, Woodhouse NJY, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 1991;32:252-4.
7. Synder J, Gorman C, Scanlon P. Thyroid remnant ablation: Questionable pursuit of an ill-defined goal. J Nucl Med 1983; 24:659-65.
8. Kaptein M, Levenson H, Siegel ME, Gadallah M, Akmal M. Radioiodine dosimetry in patients with end-stage renal disease receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis therapy. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3058-64.
9. Park HM, Perkins OW, Edmondson JW, Schnute RB, Manatunga A. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of iodine-131. Thyroid 1994;4:49-54.
10. Cholewinski SP, Yoo KS, Klieger PS, O'Mara RE. Absence of thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 185 MBq ¹³¹I. J Nucl Med 2000; 41:1198-202.
11. De Klerk JMH, De Keizer B, Zelissen PMJ, Lips CMJ, Koppeschaar HPF. Fixed dosage of ¹³¹I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma without pre-ablative diagnostic ¹³¹I scintigraphy. Nucl Med Commun 2000; 21:529-32.
12. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Gutler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: Prevalence, influence of serum thyroglobulin measurement and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1121-7.
13. Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 1998;138:249-52.
14. Schlumberger MJ. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: Historical perspective and current status. J Endocrinol Invest 1999; 22:3-7.
15. Pacini F, Lippi F. Clinical experience with recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): Serum thyroglobulin measurement. J Endocrinol Invest. 1999; 22:25-9.
16. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:3877-85.

17. Mazzaferri EL, Kloos RT. Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer: Current strategies and future directions. *Thyroid* 2000;10:767-78.
18. Pacini F, Lari R, Mazzeo S, Grasso L, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 1985;23:405-11.
19. Desjardins JG, Bass J, Leboeuf G, Di Lorenzo M, Letarte J, Khan AH, et al. A twenty-year experience with thyroid carcinoma in children. *J Pediatr Surg* 1988; 23:709-13.
20. Samuel AM, Sharma SM. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *Cancer* 1991;67:2186-90.
21. Jarzab B, Junak DH, Wloch J, Kalembe B, Roskosz J, Kukulska A, et al. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Nucl Med* 2000;27:833-41.
22. Bomanji JB, Gacinovic S, Gaze MN, Costa DC, Ell PJ. Recurrent follicular carcinoma-oxyphilic cell type (Hurthle cell carcinoma) of the thyroid, imaging with iodine-131 and technetium-99m tetrofosmin before and after radiotherapy. *Br J Radiol* 1998;71:87-9.
23. Dietlein M, Moka D, Scheidhauer K, Schmidt M, Theissen P, Voth E, et al. Follow-up of differentiated thyroid cancer: Comparison of multiple diagnostic tests. *Nucl Med Commun* 2000; 21:991-1000.
24. Burman KD, Anderson JH, Warthovsky L. Management of patients with thyroid carcinoma: Application of thallium-201 scintigraphy and magnetic resonance imaging. *J Nucl Med* 1990;31:1958-64.
25. Rubello D, Saladini G, Carpi A, Casara D. Nuclear medicine imaging procedures in differentiated thyroid carcinoma patients with negative iodine scan. *Biomed Pharmacother* 2000;54:337-44.
26. Muros MA, Llamas-Elvira JM, Ramirez-Navarro A, Gomez MJA, Rodriguez-Fernandez A, Muros T, et al. Utility of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differentiated thyroid carcinoma with negative radioiodine scans and elevated serum thyroglobulin levels. *Am J Surg* 2000;179:457-61.